



Le Bulletin des Centres de Pharmacovigilance de la région Auvergne-Rhône-Alpes

N°11 – Décembre 2024



Sommaire

PharmacoQuiz.....	1
Cas clinique.....	2
<i>Prégabaline et apnées du sommeil</i>	
Dossier thématique	3
<i>Les gabapentinoïdes : abus, dépendance</i>	
Grossesse et allaitement.....	8
<i>Les gabapentinoïdes : quels risques chez la femme enceinte ou allaitante ?</i>	
Alertes sanitaires.....	10
Réponses aux PharmacoQuiz	11

Chères lectrices, chers lecteurs,

Ces dernières années, l'utilisation des gabapentinoïdes, la prégabaline et la gabapentine, a fortement augmenté, au-delà de leurs indications approuvées, soulevant une problématique d'usages hors-AMM, de mésusages/d'abus et de dépendance.

La facilité d'accès à ces molécules, ainsi qu'une méconnaissance de leur profil de sécurité et de leur potentiel addictif, a contribué à leur surconsommation. Ces constats ont donné lieu à la mise en œuvre de mesures de réduction du risque pour encadrer leur utilisation, notamment à une modification des conditions de prescription et délivrance.

La Fédération de pharmaco-surveillance de la région Auvergne-Rhône-Alpes vous propose un 11^{ème} bulletin entièrement consacré aux gabapentinoïdes. Après un rappel de leurs principales caractéristiques pharmacologiques, nous reviendrons sur leur profil d'effets indésirables, notamment dans des contextes de mésusages/d'abus, en nous appuyant sur les données récentes du réseau français d'addictovigilance. Nous illustrerons également, à travers un cas clinique, un effet indésirable potentiel des gabapentinoïdes, non notoire : les apnées du sommeil. Enfin, nous reviendrons sur les données de sécurité actuellement disponibles relatives à leur utilisation chez la femme enceinte ou allaitante.

Nous souhaitons remercier Marina Atzenhoffer, Cécile Chevallier, Judith Cottin et Bruno Revol, pour leur participation à la rédaction de ce numéro.

Bonne lecture !

Florelle Bellet, Blandine Bertin, Chouki Chenaf et Charles Khouri

PharmacoQuiz

La question !

Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, via son compte **Instagram** et **LinkedIn***, un questionnaire à réponse unique, le **#PharmacoQuiz**, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie !

* Le RFCRPV s'est retiré du réseau social Twitter/X, vous pouvez désormais suivre ses activités sur [LinkedIn](#) et sur [Instagram](#).

A propos des gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline), quelle est la réponse FAUSSE ?

1 Agonistes des récepteurs GABA

2 Risque d'œdèmes

3 Potentialisation des effets dépresseurs respiratoires des opioïdes

4 Faible métabolisme hépatique

Une patiente de 77 ans est traitée au long cours avec une ventilation non-invasive (VNI) nocturne pour BPCO sévère. Un traitement par prégabaline 50 mg matin et soir est introduit pour des douleurs neuropathiques post-zostériennes. Dans les jours qui suivent, on note une dégradation soudaine de la fonction respiratoire avec dyspnée au moindre effort et mauvaise tolérance de la VNI avec sensation d'étouffement. Elle est hospitalisée dans ce contexte. L'angioscanner thoracique ne retrouve pas d'embolie pulmonaire, jusqu'en sous-segmentaire. L'ensemble du bilan infectieux revient négatif (hémocultures, sérologie aspergillaire, PCR multiplex, aucun foyer à l'imagerie). La polygraphie ventilatoire nocturne montre des épisodes fréquents de désaturation et apnées. La prégabaline est arrêtée, permettant une amélioration clinique.

Les gabapentinoïdes, la prégabaline et la gabapentine, diminuent l'excitabilité des neurones, avec pour conséquence une **possible dépression de la commande ventilatoire centrale**.

Un essai croisé, randomisé en double aveugle, comparant une dose unique de 300 mg de gabapentine contre placebo, ayant comme critère principal de jugement l'index d'apnées-hypopnées (IAH), a été publié en 2017 [1]. Il montre parmi 8 volontaires sains (non obèses, âge > 60 ans), une augmentation significative de la sévérité des apnées du sommeil >80% (fig. 1).

Même si les mécanismes impliqués peuvent différer, les gabapentinoïdes, comme les opioïdes, les benzodiazépines ou encore l'alcool, induisent des dépressions respiratoires. Ce risque augmente en cas d'association de ces substances.

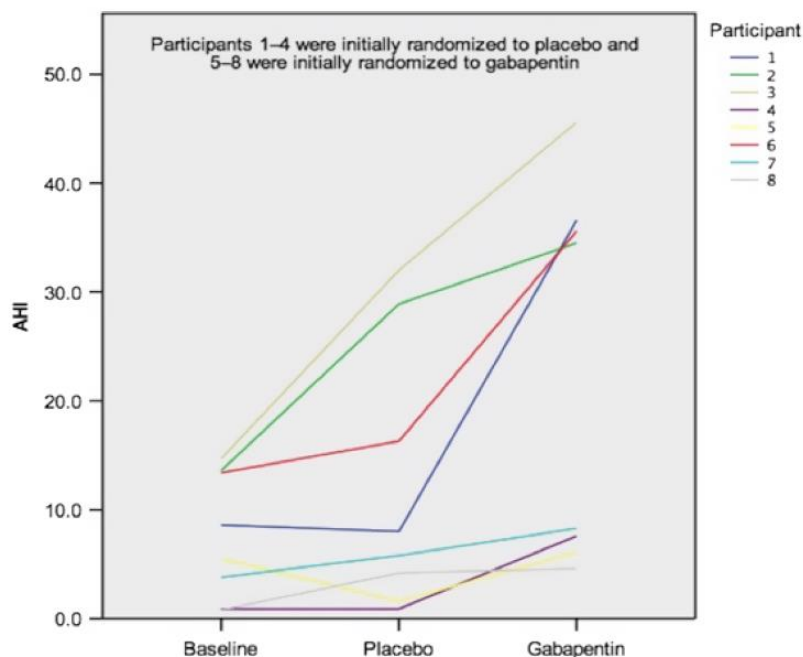


Figure 1 : Évolution de l'IAH après une dose unique de 300 mg de gabapentine chez 8 volontaires sains. D'après Piovezan et al. [1]

En 2016 déjà, l'Agence britannique du médicament alertait sur l'augmentation des notifications de décès liées aux gabapentinoïdes, parallèlement à l'augmentation de leur utilisation [2]. En cause, la banalisation de l'utilisation de ces médicaments, avec une augmentation des prescriptions de 350 % au Royaume-Uni en 5 ans pour la prégabaline et 150 % pour la gabapentine. Fin 2019, la FDA faisait à son tour état de 49 notifications d'insuffisances respiratoires graves, dont 12 mortelles, rapportées chez des patients traités par gabapentinoïdes [3].

Dans un contexte d'usage non thérapeutique, les risques de dépression respiratoire liés à l'interaction entre gabapentinoïdes et opioïdes sont encore majorés. Ainsi des auteurs ont montré une prévalence d'usage de la prégabaline supérieure (d'un facteur 4) chez des sujets décédés consommateurs d'héroïne [4]. D'après cette même étude, l'absence de recherche systématique des gabapentinoïdes dans les décès liés à l'usage de substances conduit à une sous-estimation de plus de 50 % du nombre de décès liés à ces produits. Une autre équipe a conclu à une augmentation du risque de décès par overdose (d'un facteur 3) chez des usagers dépendants aux opioïdes, exposés à la prégabaline [5].

Message clé

Les professionnels de santé doivent être avertis que des troubles ventilatoires peuvent affecter les patients traités par gabapentine ou prégabaline, notamment s'ils présentent des antécédents respiratoires ou en cas d'association avec des opioïdes ou des benzodiazépines. Les gabapentinoïdes potentialisent alors le risque de dépression respiratoire sévère, avec des conséquences pouvant aller jusqu'au décès.

Substance	Prégabaline	Gabapentine
Date AMM France	2004	1994
Indications (AMM)	Epilepsie (en association), douleurs neuropathiques (périphériques et centrale), trouble anxieux généralisé	Epilepsie (monothérapie ou en association), douleurs neuropathiques périphériques
Nom spécialité de référence	Lyrica®	Neurontin®
Dosages disponibles	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, solution buvable 20 mg/ml	100mg, 300mg, 400mg, 600mg, 800mg

Principales caractéristiques

Les gabapentinoïdes sont une classe de médicaments introduite pour la première fois aux États-Unis (USA) et au Royaume-Uni (UK) en 1993 [1] et en France en 1994. La gabapentine et la prégabaline sont pharmacologiquement proches et **présentent des similitudes structurelles avec l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), sans agir sur son récepteur**. Elles ont été initialement développées comme **anticonvulsivants**, mais possèdent un large éventail d'actions cliniques, reposant principalement sur leurs propriétés inhibitrices des courants des canaux calciques voltage-dépendants neuronaux, qui, en perturbant la fonction de transport des sous-unités alpha-2-delta, réduisent l'excitabilité neuronale centrale. Cette action contribuerait aux **propriétés anti nociceptives, anti convulsivantes et anxiolytiques** de ces médicaments.

Les indications approuvées des gabapentinoïdes se sont élargies au fil du temps pour inclure des affections telles que la **douleur neuropathique** et le **trouble anxieux généralisé (TAG)** ; et, aux USA, la fibromyalgie, la névralgie post-herpétique et le syndrome des jambes sans repos. Le succès commercial des gabapentinoïdes, et notamment de la prégabaline, a conduit à un **élargissement de leur usage à des indications hors AMM** (Autorisation de Mise sur le Marché), incluant en particulier les troubles psychiatriques hors TAG (insomnie, troubles bipolaires, etc), malgré un nombre croissant de publications soulignant l'efficacité insuffisante ou non prouvée de la prégabaline dans ces situations.

Données d'exposition

Sur les dernières années, la littérature internationale a mis en lumière **l'augmentation de la consommation de gabapentinoïdes dans différents pays**. Les tendances de consommation des gabapentinoïdes ont été analysées à partir des données de ventes pharmaceutiques provenant de 65 pays, sur une période de 11 ans (2008-2018) [1]. Les résultats montraient que la consommation mondiale moyenne annuelle de gabapentinoïdes avait augmenté de 17,20 %, passant de 4,17 à 18,26 doses journalières définies (DDD) pour 10 000 habitants/j, indépendamment des systèmes de santé ou des cultures. Les pays à revenu élevé représentaient les plus grands consommateurs en 2018 (39,92 DDD), soit plus de six fois la consommation des pays à revenu intermédiaire bas (6,11 DDD).

Parmi les principaux facteurs à l'origine de l'augmentation de la consommation, les auteurs mentionnent les **multiples indications thérapeutiques** et la **prescription hors AMM** ; mais aussi la **recherche d'alternatives thérapeutiques aux opioïdes et aux benzodiazépines**, les gabapentinoïdes étant perçus comme plus sûrs d'emploi.

Émergence des cas d'abus

L'usage répandu des gabapentinoïdes a soulevé des préoccupations concernant leur **potentiel de mésusage** et le **risque de pharmacodépendance**, de par leurs effets euphorisants et relaxants, mais aussi par leur capacité à réduire les symptômes de sevrage d'autres substances. Les données publiées ont démontré que la **prégabaline**

présentait un véritable **potentiel d'abus intrinsèque**, avec des effets de renforcement positif, non corrélés au système dopaminergique mésolimbique, mais potentiellement médiés par un mécanisme glutamatergique. Concernant la gabapentine, des études expérimentales chez l'animal ont montré qu'elle induisait un comportement de recherche de drogue, mais seulement à des doses élevées. Par ailleurs, **le risque d'abus des gabapentinoïdes augmente chez les sujets ayant des antécédents addictologiques, particulièrement lors d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes.**

Au moment de la commercialisation de la prégabaline, les études précliniques et cliniques sur son potentiel d'abus étaient limitées, et les décisions réglementaires différaient entre les USA et l'Europe. Basé sur une étude clinique sur la dépendance, la prégabaline (450 mg) pouvait être aussi attractive que le diazépam (30 mg), entraînant des effets subjectifs de "plaisir lié à la drogue" et une euphorie rapportée plus fréquemment qu'avec le placebo (4 % vs. 1 %). En conséquence, la FDA a d'emblée classé la prégabaline comme substance contrôlée, indiquant qu'elle avait un potentiel d'abus, tandis que l'EMA ne l'a pas fait immédiatement, ni même en 2006, lors de l'extension de l'AMM pour le TAG, concluant à un faible potentiel d'abus par analogie avec la gabapentine.

Depuis, le phénomène d'abus des gabapentinoïdes s'est répandu au niveau international (Europe, Australie, USA). Depuis 2015, **une douzaine de pays ont réglementé les procédures de prescription et de délivrance de la prégabaline, et plusieurs d'entre eux ont étendu ces restrictions à la gabapentine.**

Principales données d'addictovigilance

En France, la veille sanitaire sur le potentiel d'abus des gabapentinoïdes a démarré en 2012 à la suite de différents signaux d'augmentation de la consommation de ces médicaments en Europe. Les premières données françaises du **réseau d'addictovigilance** rapportaient des cas de mésusage des gabapentinoïdes [2]. Entre 2010 à 2019, la consommation des gabapentinoïdes a augmenté de manière significative, avec un niveau de consommation de la prégabaline environ quatre fois supérieur à celui de la gabapentine. Les effets recherchés étaient une **psychostimulation, une désinhibition, l'euphorie, l'anxiolyse, la « défonce ».**

L'étude de cohorte rétrospective sur l'EGB (échantillon généraliste des bénéficiaires constitué par la Caisse nationale de l'assurance maladie) réalisée par le centre d'addictovigilance de Toulouse entre 2006 et 2014 montrait que le mésusage de la prégabaline concernait près de 13% des patients exposés et que ce risque était plus élevé qu'avec la gabapentine [3]. Entre 2014 et 2019, le réseau d'addictovigilance a observé **une augmentation forte et significative des cas d'usage problématique** avec 154 cas notifiés (pharmacodépendances, intoxications graves) et l'apparition de décès imputables à la prégabaline [4-6]. Il sera observé à partir de 2018 une **augmentation progressive du nombre de cas de décès impliquant les gabapentinoïdes.** Dans les résultats des enquêtes DRAMES et DTA sur 2021 et 2022, la prégabaline était retrouvée dans 19 décès, souvent en association à d'autres substances psychoactives dont des opiacés (substances médicamenteuses ou non), contre 6 décès pour la gabapentine.

Données Addictovigilance - Profil patients « Prégabaline »



✓ **Période d'analyse:** 2010 – 2019

✓ **Epidémiologie:**

- Population masculine (72,5 %), avec un âge médian de 30 ans
- Part non négligeable de patient mineurs (22%), souvent en situation de précarité issus de l'immigration, avec un parcours migratoire difficile, voire traumatique, et des conditions de vie précaires sur le territoire européen. Ils ont recours à la prégabaline à visée auto-thérapeutique pour des troubles anxiodépressifs et des douleurs chroniques. L'utilisation de la prégabaline étant parfois initiée dans leur pays d'origine.

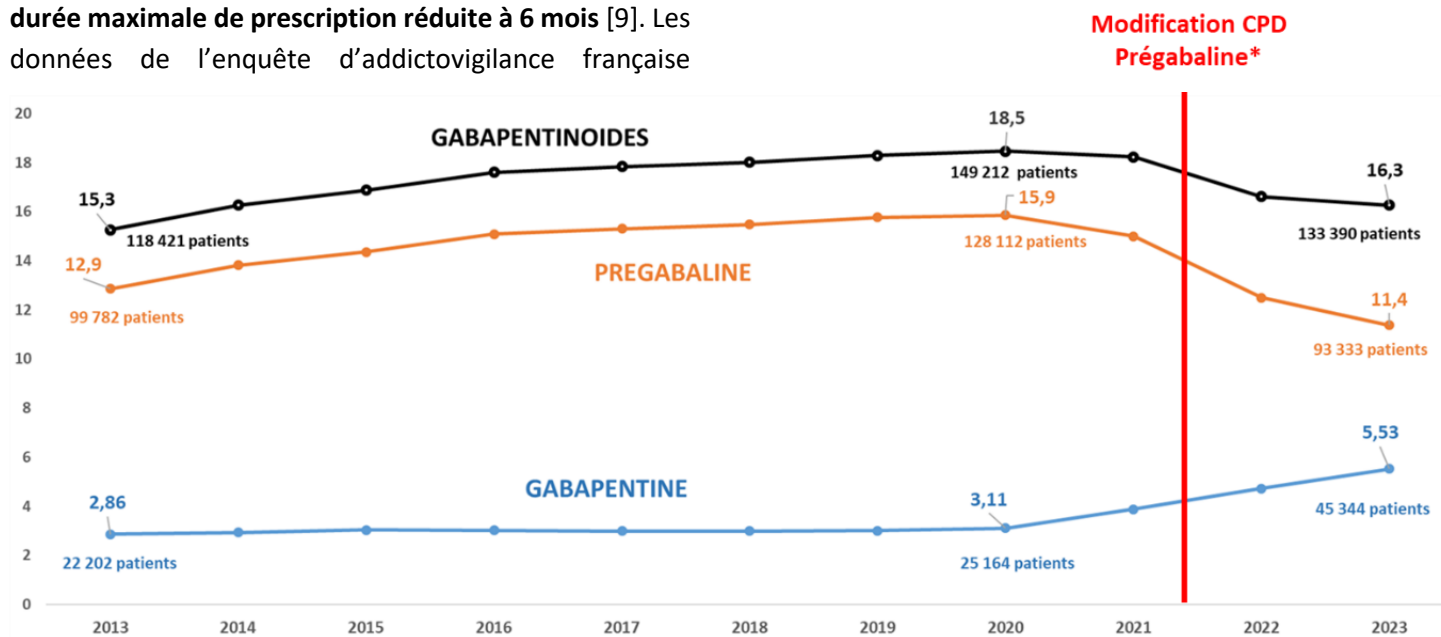
✓ **Antécédents médicaux:** troubles psychiatriques (26%), douleurs chroniques (26%) et épilepsie (2,3 %).

✓ **Antécédents addictologiques:** un trouble lié à l'utilisation de substances a été documenté dans plus de la moitié des dossiers où l'information était renseignée, il s'agissait majoritairement d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes.

✓ **Dose médiane de prégabaline rapportée dans les notifications:** 900 mg par jour [Q1 = 450 ; Q3 = 1 200], avec une consommation par voie orale et plus rarement nasale (comprimé pilé et sniffé).

En parallèle, il était également observé un important **détournement des prescriptions avec falsification d'ordonnances** et un **nomadisme médical et/ou pharmaceutique** [7], ainsi que des saisies par les services de police, de gendarmerie et des douanes [8]. L'amplification des signaux a conduit à la **modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD)** des spécialités à base de prégabaline (Lyrica® et ses génériques) à **compter du 24 mai 2021**, avec une prescription sur **ordonnance sécurisée obligatoire** et une **durée maximale de prescription réduite à 6 mois** [9]. Les données de l'enquête d'addictovigilance française

montrent que la mise en place des nouvelles CPD pour la prégabaline a eu un **impact à très court terme** [10], visible au niveau national et notamment en région AuRA où l'on observe sur les données du Système national des Données de Santé (SNDS) **une inflexion des prescriptions de prégabaline dès la deuxième moitié de l'année 2021** (Figure 1). Il en est de même dans l'indicateur OSIAP, avec une diminution des falsifications d'ordonnance pour la prégabaline au niveau national (Figure 2)



* : Modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) annoncée en février 2021 et entrée en vigueur le 24 mai 2021.

Figure 1 : Prévalence de la prescription des gabapentinoïdes en région AuRA (pour 1000 hab). Données issues du SNDS, 2013-2023.

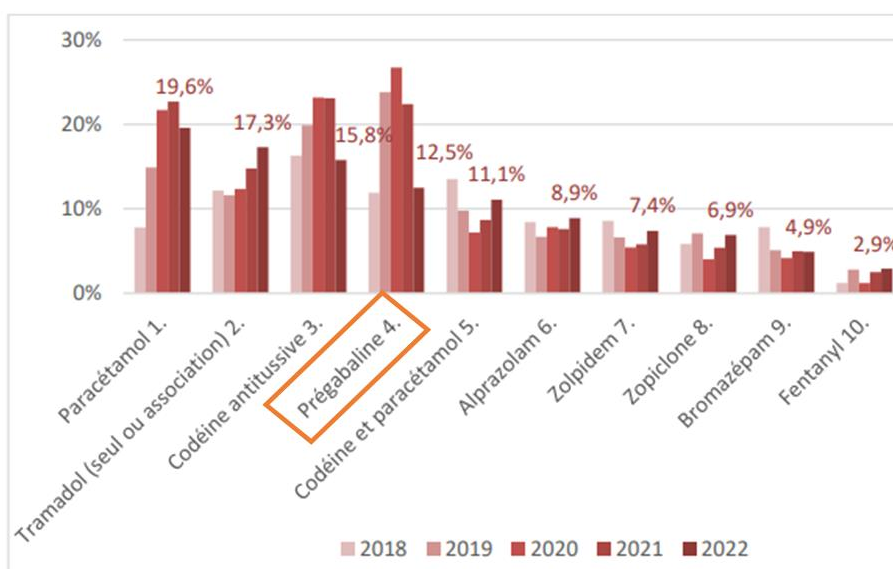


Figure 2 : Résultats OSIAP - Top 10 des médicaments cités en 2022 et évolution depuis 2018 [11]

Cependant, le **rapport OFDT-TREND 2023 sur la région AuRA** fait état d'un **trafic organisé et bien portant de Lyrica® de rue** à partir de médicaments majoritairement importés [12]. Celui-ci s'étend sur l'ensemble de la

région, au-delà de Lyon et de Grenoble, notamment dans la Loire. Les médicaments sont de contrefaçon en provenance d'Inde (via la Libye), possiblement d'Algérie également, mais aussi sortis clandestinement de

laboratoires de fabrication en Algérie, aux Pays-Bas et en Espagne.

De son côté la Direction Générale des Douanes signalait en novembre 2023 une **multiplication des saisies** de prégabaline en France sur l'année écoulée [13]. La douane constate également que la prégabaline est régulièrement vendue par des réseaux de délinquance urbaine également actifs dans la vente illégale de cigarettes et de tabacs. **La prégabaline reste donc disponible pour les usagers sur le territoire malgré la réduction des prescriptions.**

En ce qui concerne la **gabapentine**, son **niveau d'exposition en population générale en France a augmenté entre 2018-2022 (+16%)** [14]. Ce **phénomène de diffusion/report** tend à augmenter le risque pour la population exposée de développer des effets indésirables en lien avec la gabapentine. Cependant, des complications liées à l'usage de gabapentine n'étaient rapporté au réseau d'addictovigilance que dans 21 cas entre 2018-2022 [14].

Pour la prégabaline, le dernier rapport national d'addictovigilance présenté en 2023, montre que le nombre de notifications est lui toujours en augmentation en France (109 cas en 2022), sans

évolution notable de la gravité (environ 55% des cas) et la proportion de sujets en demande de prise en charge en centre de soins addictologiques (CSAPA) reste importante (données OPPIDUM) [10].

Ces résultats montrent un attrait particulier des usagers pour les effets psychoactifs plus marqués de la prégabaline comparés à la gabapentine. Ceci s'explique notamment par leurs **profils pharmacocinétiques distincts** :

- Une **absorption plus rapide par voie orale de la prégabaline** (concentrations plasmatiques maximales atteintes en 1h contre 3-4 h avec la gabapentine)
- Une **absorption linéaire de la prégabaline** (augmentation des concentrations plasmatiques proportionnelle à la dose administrée, contre une absorption non linéaire et un effet plateau avec la gabapentine).

Les **complications** rapportées avec les gabapentinoïdes dans les **dossiers d'addictovigilance** concernent donc très **majoritairement la prégabaline**. Il s'agit principalement des effets suivants [8] :

- **Les troubles psychiatriques** : agitation, agressivité, impulsivité, désinhibition ou hallucinations
- **Le trouble de l'usage** : syndrome de sevrage brutal et invalidant, avec dyesthésie, ralentissement psychomoteur, myalgie, céphalées, tachycardie, hyperhidrose, douleurs, nausées, fatigue, agressivité, anxiété, idées suicidaires. A ce jour, il n'existe pas de protocole de prise en charge du syndrome de sevrage aux gabapentinoïdes en France. Les stratégies de sevrage comprennent l'hospitalisation pour arrêter la prégabaline ou un suivi ambulatoire avec réduction progressive des doses. Il peut être introduit des traitements de soutien (benzodiazépines, antipsychotiques sédatifs ou antidépresseurs) pour limiter le risque de convulsion et d'anxiété en lien avec le syndrome de sevrage.
- **L'intoxication aiguë médicamenteuse** : le surdosage en prégabaline induit principalement une **sédation** pouvant évoluer jusqu'au **trouble de conscience**, ainsi que des **troubles du comportement** (dissociation, désinhibition et hallucinations). Plus rarement, il est observé des convulsions. Les intoxications aiguës par la prégabaline sont rarement graves lorsqu'elle est consommée seule. La **co-ingestion de médicaments est associée à une toxicité plus grave (coma)**, en particulier avec des déprimeurs du système nerveux central tels que les opioïdes et les benzodiazépines.

Isoardi et al ont constaté dans une série de cas d'intoxication par la prégabaline que le coma était associé à des doses élevées de prégabaline (dose médiane de 2400 mg [IQR 875–5250 mg] chez les patients ayant présenté un coma vs 1200 mg [IQR 600–2400 mg] chez les patients sans coma), ce qui suggère une dépression du système nerveux central dose dépendante [15]. Les comas étaient rares en cas d'utilisation de la prégabaline seule (seulement 6 cas, soit 1% sans co-ingestion).

La combinaison d'opioïdes avec la gabapentine ou la prégabaline augmente potentiellement le risque de

décès par surdosage aigu, soit en inversant la tolérance, soit par un effet additif des médicaments entraînant une dépression respiratoire. Dans leur étude chez l'animal, Lyndon et al. montrent qu'une faible dose de prégabaline peut inverser la tolérance à la morphine et révéler une dépression respiratoire à une dose de morphine qui n'entraînait pas de dépression respiratoire chez les animaux tolérants [16]. En revanche, une dose élevée de prégabaline provoquait à elle seule une dépression respiratoire chez des animaux naïfs aux opioïdes, et cet effet était additif lorsqu'elle était associée à la morphine.





Lors de la co-ingestion avec des benzodiazépines ou des opioïdes, l'administration de naloxone ou de flumazenil n'est pas toujours contributive chez ces patients ou nécessite des doses plus élevées et prolongées d'antidotes. Plusieurs études suggèrent que les gabapentinoïdes pourraient diminuer l'efficacité de la naloxone pour inverser une surdose d'opioïdes chez l'homme. Les résultats d'une étude expérimentale ont montré que la gabapentine et la prégabaline ont atténué

la capacité de la naloxone à rétablir la ventilation après l'administration d'héroïne chez le rat [10-17], de même que plusieurs études cliniques récentes, notamment dans le contexte périopératoire ou de la douleur chronique [8].

Les mécanismes sous-jacents en cause ne sont pas clairement élucidés à ce jour et continuent d'être explorés.



En pratique clinique, certaines recommandations relatives aux gabapentinoïdes peuvent être formulées à l'attention des professionnels de santé :

-  **Avant la prescription** : interrogatoire médical approfondi recherchant d'éventuels antécédents psychiatriques ou de troubles liés à l'utilisation de substances . Documentation des traitements concomitants du patients afin d'éviter tout risque d'interactions médicamenteuses dangereuses (notamment médicaments sédatifs: benzodiazépines et opioïdes).
-  **Pendant le traitement** : La dose minimale efficace doit être utilisée et la balance bénéfiques/risques évaluée à chaque prescription et renouvellement.
-  **Signes à surveiller** : Tolérance (réduction des effets avec une dose constante ou besoin d'augmenter les doses), recherche d'effets psychoactifs non liés à l'indication initiale, comportements de recherche de médicaments ou symptômes de sevrage.
-  **En cas d'arrêt** : Ne jamais arrêter brusquement le traitement mais de manière progressive. Un sevrage programmé est recommandé en raison du syndrome de sevrage, avec une hospitalisation envisagée en cas de difficultés ou de comorbidités psychiatriques.

Source: Langlume et al. Comment prendre en charge le sevrage en prégabaline dans le cadre d'un trouble de l'usage ? *Thérapies*, Volume 76, Issue 2, 2021, Page 176. doi.org/10.1016/j.therap.2021.01.039.

Références bibliographiques : 1. Chan, A.Y.L., et al. *Nat Commun* 14, 2023 ; 5005. | 2. Expertise d'addictovigilance. Rapport Prégabaline. ANSM, 2012. | 3. Driot, D., et al. *Br J Clin Pharmacol*, 2019 ; 85: 1260-69. | 4. Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances ; Principaux résultats enquête DRAMES. ANSM, 2020 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/09/plaquette-drames-2020-vf-2.pdf>) | 5. Enquête DRAMES DTA 2021. ANSM (<https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>) | 6. Enquête DRAMES DTA 2022. ANSM (<https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>) | 7. Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2019. ANSM, 2019 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2019.pdf>) | 8. Tambon M, et al. *Front Psychiatry*. 2021 ; 3;12:639780. | 9. Arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription. | 10. Expertise d'addictovigilance. Rapport Prégabaline. ANSM, 2023. | 11. Enquête OSIAP 2022. ANSM (<https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>) | 12. Rapport TREND. Substances psychoactives, usagers et marchés. Tendances récentes à Lyon et en Auvergne-Rhône-Alpes en 2023. OFDT. <https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2024-07/rapport-trend-lyon-2023.pdf> | 13. <https://www.douane.gouv.fr/actualites/recrudescence-des-saisies-douanieres-de-pregabaline> | 14. Expertise d'addictovigilance. Rapport Gabapentine. ANSM, 2023 | 15. Isoardi KZ, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86(12):2435-2440. | 16. Lyndon A, et al. 2017; 112(9):1580-1589. | 17. Flynn, S. M., et al. *France. ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023; 6: 519-25.

D'après les données du registre EPI-MERES, **l'exposition à la prégabaline et à la gabapentine au cours de la grossesse a fortement augmenté entre 2013 et 2021** avec des poursuites de traitement au-delà du 1er trimestre notamment pour la prégabaline. Pourtant, la sécurité de ces molécules pendant la grossesse demeure incertaine. Voici une synthèse des données disponibles à l'heure actuelle sur leurs utilisations durant la grossesse [1] et l'allaitement [2].

La grossesse Prégabaline

La prégabaline n'est **pas tératogène chez l'animal**. Une toxicité fœtale chez le rat et le lapin a été identifiée uniquement pour des doses largement supérieures à celles utilisées chez l'Homme.

Les données cliniques publiées sont relativement limitées. Une récente **méta-analyse** (prochainement consultable sur metaPreg.org) incluant 7 études de cohorte (3 rétrospectives et 4 prospectives) et portant sur 3 336 224 de femmes enceintes dont 701 exposées à la prégabaline en monothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse, **n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre cette exposition et une augmentation de malformations majeures (OR 1,79, IC 95% [0,80 ; 3,99] ; n = 701)**. Néanmoins, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % ne permet pas de totalement exclure un risque. Par ailleurs, plusieurs limites à cette méta-analyse sont à considérer comme le faible nombre d'études et le risque de biais important, inhérent aux études observationnelles.

Concernant les malformations spécifiques, l'étude de Blotière et al. de 2019 [3] a montré un risque accru de coarctation de l'aorte associé à l'exposition à la prégabaline. Dudukina et al. en 2023 [4], ont observé une association notable pour les malformations du système nerveux, les fentes orofaciales, les malformations oculaires, urinaires et génitales. Le manque de puissance de ces études ainsi que la présence de biais conduit à considérer ces résultats avec beaucoup de prudence.

Seules deux études se sont intéressées aux **petits poids de naissance** et retrouvent une **légère augmentation du risque** (OR = 1,15 ; IC 95% [1,04 ; 1,26] ; n = 3 841 exposés). S'agissant des **troubles du neurodéveloppement**, les données disponibles ne sont pas en faveur d'une augmentation de ce risque (OR = 0,95 ; IC 95% [0,54 ; 1,68] ; n = 3 293 exposés), mais le nombre d'études reste limité de même que les critères évalués

pour. D'autres études semblent donc nécessaires pour pouvoir conclure.

Gabapentine

La gabapentine n'est **pas tératogène chez l'animal**. Néanmoins, une **toxicité embryo-fœtale** a été mise à évidence (retard d'ossification, hydronéphroses et hydro-urètres) **chez le rongeur**, de même qu'un effet embryolétal **chez le lapin**.

La **méta-analyse** la plus récente s'intéressant au risque de la gabapentine pendant la grossesse, incluant les études jusqu'à septembre 2024 (prochainement consultable sur metaPreg.org), ne montre **pas d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures** chez les nouveau-nés de mères traitées par gabapentine, toutes indications confondues (OR = 1,08 ; IC 95% [0,52 ; 2,09] ; n = 474 exposés ; 7 études). Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par une méta-analyse précédemment publiée [5].

A noter une **augmentation du risque de prématurité** chez les enfants exposés in utero à la gabapentine comparativement à ceux non exposés (OR = 2,38 ; IC à 95% [1,79 ; 3,15] ; n = 453 exposés ; 4 études). Ce résultat est à considérer avec prudence compte tenu de l'effectif limité, de l'absence de prise en compte des facteurs confondants ou de l'indication du traitement.

S'agissant des **troubles du neurodéveloppement**, les résultats ne suggèrent **pas d'augmentation du risque global** (OR = 0,96 ; IC 95 % [0,44 ; 2,10] ; n = 1345 exposés ; 4 études).

Les effectifs de patientes dans cette méta-analyse restent insuffisants pour évaluer le risque malformatif associé à l'exposition in utero à la gabapentine. Des **malformations rénales** ayant été observées dans les études animales et rapportées à deux reprises dans la littérature scientifique, il apparaît nécessaire d'attirer l'attention des professionnels de santé sur l'éventualité de ce type de malformations.

En pratique pour la grossesse :

Les données actuelles ne montrent **pas d'association significative entre le risque de malformations majeures et l'utilisation de la prégabaline ou gabapentine au cours du 1er trimestre de la grossesse**. Néanmoins, **ces données ne sont pas suffisamment nombreuses et/ou robustes pour exclure tout risque**. En attendant de nouvelles études, **ces molécules ne doivent être prescrites aux femmes en âge de procréer que sur la base d'une indication valable et uniquement si le bénéfice pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel pour le bébé**.

Si une femme découvre une grossesse alors qu'elle est traitée par prégabaline ou gabapentine, il convient de la rassurer sur le risque malformatif. La poursuite du traitement ne sera envisagée que s'il est indispensable à l'équilibre de sa pathologie.



l'allaitement. Néanmoins, cette estimation est basée sur des dosages effectués dans le lait de femmes ayant pris 150 mg de prégabaline toutes les 12 heures sur 4 prises, ce qui limite l'extrapolation de ces données. Les seules données cliniques sont celles d'un nourrisson qui a été allaité durant 3 mois par une mère traitée par prégabaline 150mg/j et n'ayant pas présenté d'effet indésirable.

Gabapentine

Il y a **peu d'informations** dans la littérature concernant gabapentine et allaitement. Néanmoins, la **quantité de gabapentine ingérée via le lait semble faible** (de 1 à 4% de la dose maternelle ajustée au poids). Le suivi clinique de 6 enfants allaités (5 jours à 14 semaines de vie) de mères traitées ne rapporte aucun effet indésirable.

L'allaitement Prégabaline

Les données concernant la prise de prégabaline durant un allaitement maternel sont **peu nombreuses**. Une étude, portant sur 10 femmes, permet d'estimer qu'un enfant allaité par une maman traitée est exposé à environ 7 % de la dose maternelle ajustée au poids du bébé, ce qui est généralement considéré comme compatible avec

En pratique pour l'allaitement :

Bien que limitées, les données indiquent que la prégabaline et la gabapentine passent peu dans le lait maternel. Le suivi de quelques enfants allaités n'a pas non plus mis en évidence d'effets indésirables. **Pour la prégabaline, il semble préférable d'utiliser un autre médicament mieux évalué, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré**. La gabapentine n'est pas contre-indiquée lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'une indication bien validée.



Pour en savoir plus sur metaPreg



Références bibliographiques : 1. Shahriari, P., et al. *J Epidemiol Popul Health. Congrès ÉMOIS 2024*, 72 : 202270. | 2. *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> | 3. Blotière PO, et al. *Neurology*. 2019 ; 93(2): 167-180. | 4. Dudukina E, et al. *Drug Saf*. 2023 ;46(7):661-675. | 5. Veroniki, A.A., et al. *BMC Med*, 2017. 15(1): p. 95.

Alertes et informations des Autorités de Santé

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM

20/12/2024 - De nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la prise de [progestatifs](#) en contraception orale

13/12/2024 - [Valproate et dérivés, carbamazépine et topiramate](#) : les conditions de prescription et de délivrance évoluent

10/12/2024 - Rhume : ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de [pseudoéphédrine](#)

05/12/2024 - [Clarithromycine](#) recommandations de bon usage pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients

28/11/2024 - [Tramadol et codéine](#) devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée

13/11/2024 - [Analogues du GLP-1](#) et obésité : nous prenons des mesures pour sécuriser leur utilisation en France

05/11/2024 - [Médicaments à base de 5-fluorouracile \(IV\)](#) : en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, le test de dépistage du déficit DPD par mesure des taux sanguins d'uracile doit être interprété avec prudence

17/10/2024 - Réévaluation européenne de la balance bénéfice/risque des médicaments contenant du [finastéride](#) ou du [dutastéride](#)

08/10/2024 - [Trandolapril Biogaran 2 mg et 4 mg, Trandolapril Viatris 2 mg et 4 mg](#) sous forme de gélules : conduite à tenir dans un contexte de rappel de lots et de tensions d'approvisionnement

30/09/2024 - Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du [nirsevimab \(Beyfortus\)](#)

10/09/2024 - Analogues du GLP-1 et diabète de type 2 : reprise progressive des initiations de traitement pour [Ozempic, Victoza et Trulicity](#)

04/09/2024 - [Praluent](#) : conduites à tenir dans un contexte de tension d'approvisionnement

26/08/2024 - Pronostic à 18 mois des cas de myocardite attribuables à la [vaccination ARNm contre le Covid-19](#) : le JAMA publie les résultats d'une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée par Epi-phare

21/08/2024 - Suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du [caproate d'hydroxyprogestérone](#)

19/08/2024 - [Acétate de glatiramère](#) : des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois voire des années après l'instauration du traitement

07/08/2024 - Conduites à tenir dans un contexte mondial de fortes tensions en [Pegasys \(peginterféron alfa-2a\)](#)

29/07/2024 - [Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus et Yescarta \(thérapies cellulaires CAR-T dirigées contre les antigènes CD19 ou BCMA\)](#) : Risque de tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T

08/07/2024 - Les autorités de santé alertent sur la circulation croissante d'[opioïdes de synthèse](#), dont une nouvelle classe particulièrement dangereuse, désormais inscrite sur la liste des stupéfiants

05/07/2024 - [Analogues du GLP-1](#) : point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages

01/07/2024 - Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'[acétate de médroxyprogestérone \(Depo Provera 150 mg/3 mL\) et de médrogestone \(Colprone 5 mg\)](#) liées au risque de méningiome, à compter du 1er juillet 2024

26/06/2024 - À compter du 10/07/2024 la [cyproheptadine \(Périactine 4mg\)](#) sera dispensée uniquement sur ordonnance

05/06/2024 - La liste des « [never events](#) » est actualisée

29/04/2024 - Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : les données recueillies après la première dose confirment le profil de sécurité du [vaccin Gardasil 9](#)

18/04/2024 - [Rifampicine](#) : conduites à tenir dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement

10/04/2024 - [Tramadol](#) : moins de comprimés dans les boîtes pour un meilleur usage

08/04/2024 - En cas de rhume, ne pas utiliser de médicaments à base de [pseudoéphédrine](#)

La réponse !

La bonne réponse :

1

Agonistes des récepteurs GABA

Les gabapentinoïdes **ont une affinité négligeable vis-à-vis des récepteurs GABA** et la découverte de **leur cible pharmacologique, les sous-types 1 et 2 de la sous-unité $\alpha 2$ - δ des canaux calciques voltage-dépendants (CaV)**, a succédé de nombreuses années leur commercialisation.

Leur mécanisme d'action pourrait impliquer une diminution de la synaptogenèse médiée par l'interaction des thrombospondines à la sous-unité $\alpha 2$ - $\delta 1$ et une diminution de la libération de différents neurotransmetteurs.

La fixation à la sous-unité $\alpha 2$ - δ pourrait également intervenir dans l'action antiépileptique, mais est surtout considérée comme étant à l'origine d'ataxie, un effet indésirable particulièrement prévalent des gabapentinoïdes.

Ces derniers **sont également associés à un risque d'œdèmes périphériques** de vasodilatation chez 5 à 10% des patients traités. Cet effet indésirable est directement en lien avec leur affinité pour la sous-unité $\alpha 2$ - $\delta 1$ des CaV qui est notamment exprimée au sein des myocytes vasculaires.

Ce sont des médicaments qui font l'objet d'un mésusage/abus croissant. Par ailleurs, **les gabapentinoïdes potentialisent le risque de dépression respiratoire induite par les opioïdes en levant le phénomène de tolérance.**

Pour aller plus loin :

Ancien PharmacoQuiz sur les œdèmes d'origine médicamenteuse : https://x.com/Reseau_CRPV/status/1637828564824236035

#Pharmacofact du @CNPM-FR sur le risque d'abus : <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1742-f003-alerte-sur-le-risque-d%E2%80%99abus-d%C3%A9pendance-avec-la-gabapentine-et-la-pr%C3%A9gabaline>

Pour une information éclairée sur le médicament,
pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

Pour contacter votre CRPV

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

Pour contacter votre CEIP

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : addictovigilance@chu-clermontferrand.fr

Site Internet : www.addictauvergne.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur [Instagram](#) et [LinkedIn](#)

<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>

